



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEK DOZ METİLPREDNİZOLON UYGULAMASININ
NÖROMUSKÜLER BLOKAJIN SUGAMMADEKS İLE
GERİ ÇEVİRİLMESİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa KAV

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA 2016



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TEK DOZ METİLPREDNİZOLON UYGULAMASININ
NÖROMUSKÜLER BLOKAJIN SUGAMMADEKS İLE
GERİ ÇEVİRİLMESİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa KAV

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Almila gülsün PAMUK

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI:
Uzm. Dr. Başak AKÇA

ANKARA 2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca desteklerini esirgemedikleri, tecrübe ve bilgi birikimleriyle yanımda oldukları için; Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı Başkanı Prof. Dr. Meral Kanbak ve tüm hocalarıma,

Tezin yazım aşamasındaki destekleri için tez danışmanım Doç Dr. Almıla Gülsün Pamuk'a, Yrd. Doç doktorlarımız ötesinde ablalarımız başta Başak Akça olmak üzere Aysun Yılbaş Ankay ve Filiz Üzümcügil'e,

Her birini tanımaktan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım kıymetli asistan arkadaşlarıma, tezin yapım aşamasında değerli katkıları için başta genel cerrahi anestezi teknikerleri Demet Özcan, Aykut Kocabıyık, Nihan Akkuş olmak üzere anestezi teknikerlerine ve tüm ameliyathane personeline,

Aileme,

Hayatımı anlamlandıran Ezgi Su'ma

Teşekkürler ederim.

Dr. Mustafa KAV

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KORTİKOSTEROİDLER.....	3
2.1.1. Kortikosteroidlerin Etki Mekanizması	4
2.1.2. Kortikosteroidlerin Perioperatif Kullanım Alanları	5
2.1.2.1. Postoperatif Bulantı-Kusma	5
2.1.2.2. Allerji ve Anafilaksi	6
2.1.2.3. Antiinflamasyon.....	6
2.1.2.4. Postoperatif ağrı.....	7
2.1.2.5. Diğer kullanım alanları	7
2.2. MUSKÜLER BLOKAJ	8
2.2.1. omusküler İletim Fizyolojisi	8
2.2.2. epolarizan ve Nondepolarizan kas gevşeticiler	9
2.2.3. <i>Nöromusküler</i> Bloğun Geri Çevrilmesi	13
2.3. SUGAMMADEKS.....	15
2.3.1. Sugammadeks Etki Mekanizması.....	16

2.3.2. Sugammadeks İlaç Etkileşimi	18
2.4. MUSKÜLER MONİTÖRİZASYON.....	18
2.4.1. Tekli Uyarı (Single Twitch-ST)	19
2.4.2. Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation-DBS)	19
2.4.3. Posttetanik Sayım (Posttetanic Twitch Count-PTC).....	19
2.4.4. Dörtlü Uyarı (Train of Four-TOF)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA.....	21
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ.....	23
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. OGRAFIK VE KLİNİK VERİLER.....	25
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	34

ÖZET

Kav M. Tek Doz Metilprednizolon Uygulamasının Nöromusküler Blokajın Sugammadeks ile Geri Çevrilmesine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016. Nöromusküler blokajın etkin ve hızlı geri çevrilmesini sağlayan sugammadeks ilaç etkileşimi nadir görülen bir molekül olmakla birlikte etkisinin deksametazon tarafından baskılandığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada amacımız deksametazona benzer bir molekül olan metilprednizolonun sugammadeksin etkinliği üzerine benzer etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya genel anestezi altında tiroid, meme cerrahileri ve basit intraabdominal cerrahi uygulanan toplam 71 hasta dahil edilmiştir. İndüksiyon sonrası tek doz metilprednizolon uygulanan (Grup M) ve uygulanmayan (Grup C) hastalara rutin olarak, preoperatif hazırlık sırasında elektrokardiyografi (EKG), SpO₂ (periferik oksijen saturasyonu yüzdesi) ve non-invaziv kan basıncı monitörizasyonu uygulanmış ve roküronyum ilişkili nöromusküler blokaj ulnar trase üzerinden TOF monitörizasyonu ile değerlendirilmiştir. Primer olarak gruplar arasında sugammadeks uygulaması sonrası ekstübasyon süreleri (TOF>0.9) karşılaştırılmıştır. Sugammadeks uygulanması sonrası ekstübasyon süreleri Grup M için 5.561 ± 4,065 dk (min:1 dk, maks:17 dk) iken, Grup C için 3.364 ± 2,194 dk (min:1 dk, maks:11dk) olarak bulunmuş ve bu sürenin metilprednizolon uygulanan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0,017). Metilprednizolon uygulanan grupta cerrahi sürenin daha uzun olması nedeniyle regresyon analizi ile değerlendirilme yapıldığında, metilprednizolon uygulamasının, “sugammadeks-ekstübasyon süresi”ni, cerrahi süreden bağımsız olarak etkilediği gösterildi (p=0.011). Sonuç olarak metilprednizolon kullanımının sugammadeks uygulanması sonrası ekstübasyon süresini etkilediği düşünülmele birlikte daha geniş hasta serilerinde, aynı derinlikteki nöromusküler bloklar üzerinde ve plazma

metilprednizolon konsantrasyonları ölçülerek yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Roküronyum, Sugammadeks, Metilprednizolon, nöromusküler blokaj



ABSTRACT

Kav M. The Effect of Single Dose Methylprednisolone Use on Sugammadex Reversal of Neuromuscular Blokade. Hacettepe University Faculty of Medicine. Thesis in Anesthesiology, Ankara, 2016.

Sugammadex provides effective and rapid reversal of neuromuscular blockade. Although drug interaction of sugammadex is rare, it was reported that dexametazone suppresses sugammadex. Our aim in this study is to investigate whether methylprednisolone, a molecule similar to dexamethasone, has similar effect on the activity of sugammadex. After obtaining approval of the ethics committee a total of 71 patients undergoing thyroid surgery, breast surgery and simple intraabdominal surgeries were included in the study. Patients were divided into two groups: methylprednisolone group (Group M) and control group (Group C). Electrocardiography (ECG), SpO₂ (percentage of peripheral oxygen saturation) and non-invasive blood pressure monitoring were applied routinely to the patients and rocuronium-related neuromuscular blockade was evaluated by TOF monitoring. Our primary outcome is extubation times after sugammadex administration (TOF > 0.9), were compared between groups. The extubation time after sugammadex administration was $5.561 \pm 4,065$ min (min: 1 min, max: 17 min) in Group M and $3.364 \pm 2,194$ min (min: 1 min, max: 11 min) in Group C. The extubation time in methylprednisolone group was found to be significantly higher than the control group ($p = 0.017$). Since the duration of surgery was also significantly different between groups, the effect of the time to achieve a TOFr > 0.9 and methylprednizolon administration on the extubation time after administration of sugammadex was evaluated by regression analysis and it was shown that methylprednisolone usage independently affected the time of extubation after sugammadex administration ($p = 0.011$). In conclusion, while the use of methylprednisolone is thought to be effective on the duration of extubation after the administration of sugammadex, studies are needed in larger series

with patients in the same depth of neuromuscular blockade and where the plasma methylprednisolone concentrations are also evaluated.

Key Words: Rocuronium, Sugammadex, Methylprednisolone, Neuromuscular Blockade



KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	:	Asetilkolin
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
ALT	:	Alanin transferaz
AMG	:	Akseleromyografi
ASA	:	American Society of Anesthesiologists
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BIS	:	Bispektral indeks
BUN	:	Kan üre azotu
CBG	:	Kortizol bağlayıcı globulin
DBS	:	Double-burst stimulation
Dk	:	Dakika
dL	:	Desilitre
EKG	:	Elektrokardiyografi
Gr	:	Gram
Hz	:	Hertz
IL-β	:	İnterlökin beta
IL-6	:	İnterlökin 6
IM	:	İntramusküler
IU	:	İnternasyonal ünite
IV	:	İntravenöz
Kg	:	Kilogram
MAC	:	Minimum alveolar konsantrasyon
Maks	:	Maksimum
Mcg	:	Mikrogram

Mg	:	Miligram
Min	:	Minimum
msn	:	Milisaniye
mV	:	Milivolt
POBK	:	Postoperatif bulantı-kusma
PTC	:	Posttetanik sayı
SPO2	:	Oksijen saturasyonu
SS	:	Standart sapma
ST	:	Single-twitch
TNF-α	:	Tümör nekroz faktörü alfa
TOF	:	Train-of-four (dörtlü uyarı)
TOFc	:	Train-of-four sayı (count)
TOFr	:	Train-of-four oran (ratio)
US-FDA	:	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Kortikosteroidlerin Kortizole Göre Potens ve Etki Süreleri 4
Tablo 2.2.	Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Yapısal ve Farmakolojik Özellikleri.	11
Tablo 2.3.	Kolinesteraz İnhibitörleri 14
Tablo 4.1.	Hastaların Demografik ve Klinik Verileri (Ort±SS). 25
Tablo 4.2.	t_0 Görülme Süresi (dk) 27
Tablo 4.3.	Sugammadeks Uygulaması Sırasında Ölçülen TOF Değerleri (%) (Ort±SS) 27
Tablo 4.4.	Anestezik Ajan Uygulamasının Sonlandırılması Ve Ekstübasyon Arasında Geçen Süreler (Ort±SS) 28
Tablo 4.5.	Sugammadeks Uygulanması Sonrası Ekstübasyon Süreleri (Ort±SS). 28
Tablo 4.6.	Anestezik Ajan Sonlandırılması Sonrası Uyanma Süreleri (Ort±SS).	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Roküronyum	12
Şekil 2.2.	γ –siklodekstrin yapısı.....	16
Şekil 4.1.	Metilprednizolon Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Cerrahi Süre (dk)	26



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kortikosteroidler, profilaktik olarak cerrahi travmaya inflamatuvar yanıtı kontrol altına almak için sıklıkla kullanılır.¹ Reaktif havayolu hastalıklarında, anafilakside, septik şokta, laringeal serebral ve cerrahi ödemde,² multimodal analjezi yaklaşımında^{3,4} ve postoperatif bulantı ve kusmanın⁵⁻⁷ önlenmesinde kortikosteroidler ilk olarak tercih edilen ilaç grubudur.

Cerrahi geçiren hastaların 1/4'inde genel anestezi sonrası postoperatif bulantı kusma şikayetleri olmaktadır.⁸ Tiroidektomi sonrası bu risk %80'lere ulaşmaktadır.⁹ Postoperatif bulantı kusma hasta konforunu etkilemekte, hastanede kalış süresini uzatmakta,¹⁰ hasta bakım maliyetlerini arttırmakta ve postoperatif dönemde kanama gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.¹¹ Tüm dünyada olduğu gibi hastanemizde de bulantı kusmayı azaltıcı ilaçlar rutin olarak kullanılmaktadır, bu ilaçlardan biri de kortikosteroidlerdir.

Sugammadeks, değiştirilmiş gama-siklodekstrin yapısıyla, spesifik olarak roküronyumu ve kimyasal olarak benzer yapıda aminosteroid kas gevşetici olan veküronyumu bağlaması için geliştirilmiştir.¹³ Mekanizması, yeni ve asetilkolin esteraz inhibitörlerinden tamamen farklıdır. Sugammadeks intravenöz olarak uygulandığında dokular arasında dengede olan plazmadaki serbest roküronyum molekülleri, sugammadeks molekülleri tarafından hızlıca yakalanır ve plazma serbest roküronyum moleküllerinin seviyesi hızla düşer.¹⁴

Rezonja ve arkadaşlarının in vitro yaptığı çalışmada, aminosteroid yapıdaki kas gevşeticileri ve deksametazon arasındaki yapısal benzerlik nedeniyle yüksek deksametazon konsantrasyonlarında sugammadeks etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁵ Yine steroid halkası içeren metilprednizolonla böyle bir etkileşimi gösteren bir yayına ise rastlanmamıştır.

Bu prospektif gözlemsel çalışmada amacımız; genel anestezi altında nöromusküler ajan alan ve beraberinde metilprednizolon kullanılan hastalar ile nöromusküler ajan alan ve metilprednizolon kullanılmayan hastalar

arasında sugammadeks etkinliği açısından anlamlı fark olup olmadığını araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİKOSTEROİDLER

Doğal adrenokortikal hormonlar, adrenal kortekste üretimi ve salınımı sağlanan steroid molekülleridir. Doğal ve sentetik kortikosteroidler, adrenal disfonksiyonun tanı ve tedavisinde kullanılır. Kortikosteroidler, inflamatuvar ve immünolojik bozukluklarda sıklıkla yüksek dozlarda kullanılmaktadır.¹⁷

Adrenokortikal steroidlerin sekresyonu pituitier bezden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı ile kontrol edilir. Adrenal korteksten birçok steroid salgılanır. Hormonal steroidler metabolizma ve immün sistemde önemli etkileri olanlar (glukokortikoidler), özellikle tuz tutucu etkisi olanlar (mineralokortikoidler) ve androjenik ve östrojenik etkisi olanlar olarak sınıflandırılabilir. İnsanlarda major glukokortikoid kortizol, en önemli mineralokortikoid ise aldosterondur.¹⁶

Kortizol ve diğer glukokortikoidler adrenal korteksin zona fasikulata ve zona retikularis tabakalarında, deoksikortikosteron ve aldosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomeruloza tabakalarında kolesterolden sentez edilirler. Kortizol; karbonhidrat - yağ - protein metabolizması, kardiyovasküler fonksiyon, büyüme ve bağışıklığı içeren birçok fizyolojik etkiye sahiptir. Sentezi ve sekresyonu; kortizol ve ekzojen (sentetik) glukokortikoidler tarafından çok hassas bir şekilde kontrol edilmektedir.¹⁷

Erişkin bir insanda (stres yokluğunda) 10-20 mg kortizol salgılanır. Plazmada kortizol proteinlere bağlı olarak taşınır. Kortizol bağlayıcı globulin (CBG) ve alfa-2 globulin karaciğerde sentezlenir ve normal koşullarda dolaşımdaki hormonun %90'ını bağlar. Kalan az bir kısmı (%5-10) serbesttir ya da albuminle bağlanır. Kortizolün normal yarılanma ömrü 60-90 dakikadır. Bu süre yüksek doz hidrokortizon (sentetik kortikosteroid) uygulandığında, hipotiroidizm veya karaciğer yetmezliğinde artabilir. Kortizolün %1'i idrarla serbest olarak atılır; %20 kadarı böbrekte ya da diğer dokularda

mineralokortikoid reseptörlerince karaciğere ulaşmadan kortizona çevrilir. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilir. Karaciğerde glukronik asit ve sülfatla konjuge edilir ve idrarla atılır.¹⁶ Glukokortikoidler; inflamatuvar, hematolojik, immunolojik birçok hastalığın tedavisinde önemli bir ajandır. Bu yüzden antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri nedeniyle birçok sentetik steroid geliştirilmiştir. Metilprednizolon ve deksametazon bu etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılan steroid yapıdaki ilaçlardır.¹⁷

Tablo 2.1. Kortikosteroidlerin Kortizole Göre Potens ve Etki Süreleri

	Antiinflamatuvar	Topikal	Tuz tutucu	Etki süresi (saat)
Hidro kortizon(kortizol)	1	1	1	8-12
Prednizolon	5	4	0.3	12-36
Metilprednizolon	5	5	0.25	12-36
Triamsinolon	5	5	0	15-24
Deksametazon	30	10	0	24-36
Fludrokortizon	10	0	250	8-12

2.1.1. Kortikosteroidlerin Etki Mekanizması

Kortikosteroidler hücre içine girerek steroidi hücre içine taşıyan reseptörlere bağlanırlar. Steroid reseptör kompleksi gen ekspresyonunu değiştirir. Steroid uygulanan dokudaki spesifik yanıtlar hormon reseptör kompleksi ve özel yanıt elementleri arasındaki etkileşimi kontrol eden her dokudaki farklı protein regülatörlerinin varlığı ile mümkün olmaktadır.

Steroidlerin organ ve dokular üzerinde metabolik, katabolik, immunsupresif ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır.

Glukokortikoidler glukoneogenezi stimüle ederek kan glukoz değerinin yükselmesine ve insulin salınımının uyarılmasına neden olur. Hem lipolizi hem lipogenezi uyarır. Kas proteinlerinin yıkılmasına sebep olur. Kemik üzerindeki katabolik etkileri osteoporoza neden olabilir.

Glukokortikoidler lenfositlere bağımlı olan hücre aracılı immunolojik fonksiyonları inhibe ederler. Nötrofilleri arttırmaları ve lenfositleri, eozinofilleri, monositler ile bazofilleri azaltırlar.

Kortizol gibi glukokortikoidler vücuttaki su yükünün renal atılımı için gereklidirler. Glukokortikoidlerin santral sinir sistemi üzerine de etkileri vardır. Yüksek dozları gastrik asit salınımını stimüle eder.¹⁷

2.1.2. ortikosteroidlerin Perioperatif Kullanım Alanları

Kortikosteroidler, anestezi ve cerrahi sırasında birçok amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Anestezi alan birçok hasta kortikosteroid tedavisi gerektiren yandaş hastalıklara sahiptir. İntraoperatif dönemde adrenal yetmezlikten kaçınmak için kortikosteroidler anestezi süresince kullanılmaktadır.¹⁵ İntraoperatif kortikosteroidler ayrıca postoperatif bulantı ve kusma (POBK) tedavisi, cerrahi sonrası kısa-dönem ödemi azaltma, pulmoner komplikasyonların tedavisinde yardımcı ajan olarak, alerji ve anafilaksi durumlarında da kullanılmaktadır.

2.1.2.1. Postoperatif Bulantı-Kusma

Genel anestezi uygulanan hastaların %25'inde POBK görülmektedir hatta tiroidektomi cerrahisi sonrası POBK insidansı %80'lere ulaşmaktadır.⁸ POBK, hasta konforunu azaltır ve hastanede kalış süresini belirgin olarak arttırarak sağlık bakım maliyetlerini arttırır.¹⁰ 4 mg kadar küçük dozlarda deksametazonun POBK sıklığının azaltılmasında ondansetron kadar etkili olduğu görülmüştür.¹⁸ Elektif cerrahi sonrası antiemetik stratejileri

karşılaştıran bir çalışmada kortikosteroidlerin POBK'ı önlemede ilk basamak tedavi olarak kullanılabilceği gösterilmiştir.¹¹ POBK profilaksisinde hem deksametazon hem metilprednizolonun etkili olduğu gösterilmiştir.^{24,25}

2.1.2.2. Allerji ve Anafilaksi

Anestezi sırasında görülen hipersensitivite reaksiyonlarının çoğu immunolojik kaynaklı (IgE kaynaklı anafilaksi) veya histamin salınımının direkt uyarılmasına bağlıdır (anafilaktoid reaksiyonlar). Anestezi sırasında anafilaksi insidansının 1/10.000-1/20.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir ve perioperatif dönemde uygulanan herhangi bir ilacın hayatı tehdit eden immün aracılı hipersensitivite reaksiyonlarına neden olma potansiyeli vardır.¹² Anafilaktoid reaksiyonlara en sık sebep olan anestezi ajanları arasında nöromusküler blokör ilaçlar (1/6.500), tiyopental (1/30.000), propofol (1/60.000) yer alır. Anestezi sırasında anafilaksi ya da anafilaktoid reaksiyon öyküsü olan hastalarda profilaktik olarak kortikosteroid kullanımı da önerilmektedir.¹⁹ Anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların tedavisinde reaksiyona neden olduğu düşünülen ilacın kesilmesi %100 O₂ uygulanması, epinefrin (0.01-0.05 IV/IM), difenhidramin (50-75 mg IV) ve hidrokortizon (200 mg'a kadar IV) veya metilprednizolon (1-2 mg/kg) gibi kortikosteroidler yer alır.¹⁸

2.1.2.3. Antiinflamasyon

Sistemik kortikosteroidler antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle postoperatif cerrahi ödemi azaltmak için bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Aynı zamanda trakeal entübasyonun neden olduğu laringeal ödemi ve ses kısıklığını önlemek amacıyla da kortikosteroidler intraoperatif olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin ekstübasyon sonrası laringeal ödemi azaltmak amacı ile kullanımı halen tartışmalı olsa da planlı ekstübasyondan 12 saat önce 4 saatte bir intravenöz metilprednizolon

uygulanan yoğun bakım hastalarında ekstübasyon sonrası laringeal ödem ve reentübasyon insidansının azaldığı bulunmuştur.²⁶ Benzer bir çalışmada planlı ekstübasyondan önce uygulanan tek doz metilprednizolonun ekstübasyon sonrası stridor ve reentübasyon oranlarını efektif olarak azalttığı gösterilmiştir.²⁷ Profilaktik kortikosteroid uygulamasının postoperatif boğaz ağrısı insidansını azalttığı bulunmuştur.²⁰ Rinoplasti ameliyatlarında da perioperatif sistemik kortikosteroid tedavisinin kısa dönem ödemi azalttığı gösterilmiştir.²¹

2.1.2.4. Postoperatif ağrı

Preoperatif steroid uygulaması cerrahi sonrası ağrının azaltılmasında etkili bulunmuştur. Steroidler; TNF α , IL-1 ve IL-6 gibi hiperaljeziyi indükleyen inflamatuvar mediatörlerin salınımının baskılayarak ağrıyı azaltırlar.²² Preoperatif uygulanan deksametazon, metilprednizolon gibi kortikosteroidlerin kalça artroplastisi, meme cerrahisi ve laparoskopik cerrahilerde analjezik etkinliği olduğu gösterilmiştir.¹⁸

2.1.2.5. Diğer kullanım alanları

Kortikosteroidler; reaktif hava yolu hastalıklarında, septik şokta, beyin ödemi tedavisinde,² spinal kord hasarına bağlı spinal kord ödemi tedavisinde,¹⁸ tiroid rezeksiyonu sonrası postoperatif ses fonksiyonunu arttırmak²³ ve organ transplantasyonunda immun sistemi baskılamak amacıyla¹⁸ kullanılabilir.

2.2. MUSKÜLER BLOKAJ

2.2.1. öromusküler İletim Fizyolojisi

Bir motor nöron her biri bir kas lifini innerve eden birçok sinir liflerine bölünerek bir kası innerve eder. Bir motor nöron ve bir kas hücresinin arasındaki birleşme nöromusküler kavşakta olur. Nöron ve kas lifinin hücre membranları sinaptik yarıık denilen dar bir aralıkta birbirinden ayrılır. Bir sinir impulsu yarığın içine asetilkolin salınmasına neden olarak postsinaptik reseptörleri aktive eder. Bu da depolarizasyona ve kas liflerinin kontraksiyonuna neden olur.¹⁶

Motor son plak kasın özelleşmiş özel bir alanı olup asetilkolin reseptörlerinden zengindir. Asetilkolin, presinaptik terminalde kolin ve asetat substratından kolin asetil transferaz ile katalize edilerek oluşur. Bir sinir aksiyon potansiyeli o sinir ucunu depolarize ettiğinde kalsiyum iyonlarının voltaj kapılı kalsiyum kanallarından sinir sitoplazması içine akmasına, depo veziküllerinin terminal membrana yapışmasına ve içindeki asetilkolinin salınmasına olanak sağlar. Salınan asetilkolin molekülleri motor son plak üzerinde bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak sinaptik yarıktan difüze olurlar.^{18,19}

Asetilkolin reseptörlerinin yapısı değişik organlarda farklılık gösterir. Sinir kas kavşağındaki her asetilkolin reseptörü 5 protein alt biriminden oluşur; iki α alt birimi ve birer tane β , δ , E alt birimi. Bunlar temelde sodyum kanalları olup asetilkolin ve depolarizan kas gevşeticiler bu kanalın zar dışındaki ucuna ve alfa tipindeki iki proteine bağlanırlar. Diğer 3 ünite

dönerek kanalın açılmasını sağlar. Sodyum ve kalsiyum kanaldan içeri girerken potasyum dışarı çıkar. Böylece depolarizasyon meydana gelir.¹⁸

Katyonlar açık asetilkolin reseptörü kanalından geçerek bir son plak potansiyeli oluştururlar. Hücre içindeki dinlenme membran potansiyeli dışına göre -80 mV'dir. Yeteri kadar reseptör asetilkolin tarafından doyurulduğunda

son plak potansiyeli kavşak etrafındaki membranı depolarize eder. Eşik değeri -50 mV'a ulaştığında voltaj kapılı sodyum kanalları açılır ve sodyum iyonlarının akışı başlar. Bu depolarizasyon kas kontraksiyonuna neden olan bir aksiyon potansiyeli oluşturur. Asetilkolin (ACh) ise 1 ms içinde hızlı bir şekilde asetilkolinesteraz enzimi ile inaktive edilerek kolin ve asetata dönüştürülür.^{18,28}

2.2.2. larizan ve Nondepolarizan kas gevşeticiler

Nöromusküler blok; motor son plakta depolarizasyon oluşturan kas gevşeticilerle oluşan depolarizan blok ve kompetitif antagonizma benzeri etki ile ACh reseptörleri etkileşerek oluşan nondepolarizan blok olarak ikiye ayrılır. Bir depolarizan veya non-kompetitif blokta ilaç α -alt ünitelerinin reseptör bağlanma alanlarını kaplayarak depolarizasyon oluşturur ve reseptöre asetilkolinden daha fazla bağlanarak reseptörü daha fazla uyarana duyarsız hale getirir. Non depolarizan veya kompetitif blokta ise ilaç asetilkolinle yarışarak reseptör bağlanma alanlarını kaplar ve depolarizasyon oluşturmaz.²⁸ Asetilkoline benzer şekilde tüm nöromusküler blokörler çeşitli uzunluklarda lipofilik köprü yapısıyla ayrılan bir veya daha fazla kuarterner amonyum grubu içerirler.

Günümüzde klinik kullanımda depolarizan nöromusküler blok sağlayan tek ilaç süksinikolindir. Süksinikolin (diasetilkolin, suksametonyum) birleşik iki asetilkolin molekülünden oluşur.¹⁸

Nondepolarizan ilaçlar asetilkolin reseptörünün yapısal şeklini değiştirmezler, fakat asetilkolin geçişini ve iyon kanalının açılmasını engelleyecek şekilde α -alt ünitelerinin birine veya ikisine birden geri dönüşümlü olarak bağlanarak depolarizasyonu önlerler. Bu ajanlar, nöromusküler kavşaktaki reseptörlere karşı ACh ile yarışır (kompetisyon).

Kompetitif antagonizma ile Ach'nin kavşak üzerindeki depolarizan etkisini azaltırlar veya tamamen engellerler. Bu durum artan bir aksiyon potansiyelini başlatmak için gerekli eşik değere ulaşmayan daha düşük değerde bir aksiyon potansiyeliyle sonuçlanır. Klinik olarak önemli paralizinin sağlanması için reseptörlerin %75-80'inin bloke edilmesi gerekmektedir.^{18,28,29,30}

Nondepolarizan bloğun özellikleri:

- Bloktan önce fasikülasyon ve seğirme yüksekliğinde artma görülmez.
- Antikolinesterazlarla antagonize olur, depolarizan blokerlerle kısmen antagonize olur.
- Volatil anestezikler, hipermagnezemi ve hipotermi (33°C altında) etkisi ile potansiyelize, hafif hipotermi ile antagonize olur.
- Asidoz bloğun derinlik ve süresini arttırır.
- Adrenalin, süksinilkolin ve Ach bloğu azaltır.
- Paralitık kas lifi direkt elektrik ve mekanik uyarılara yanıt verir.^{18,28}

Klinik kullanımda olan nondepolarizan kas gevşeticiler atrakuryum, cisatrakuryum, pankuronyum, vekuronyum ve rokuronyumdur. Tubokurarin, metokurin, gallamin, alküranyum, rapaküranyum ve dekametonyum gibi kas gevşeticiler artık üretilmemekte ve kullanılmamaktadır. Doksaküryum, pipeküryum ve mivaküryum artık Birleşik Devletler'de ticari olarak mevcut değildir.¹⁸

Tablo 2.2. Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Yapısal ve Farmakolojik Özellikleri

Kas Gevşetici	Yapı	Etki başlangıcı	Etki süresi	Entübasyon dozu (mg/kg)
Atraküryum	B	Orta	Orta	0.5
Sisatraküryum	B	Orta	Orta	0.2
Panküronyum	S	Orta	Uzun	0.12
Veküronyum	S	Orta	Orta	0.12
Roküronyum	S	Hızlı	Orta	0.8

B: benzilzokuinolin, S: steroid

Non depolarizan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına göre benzilzokuinolinler, steroid yapıda olanlar ve diğer bileşikler olarak sınıflandırılır.¹⁸ Steroid yapılı bileşikler uygulandığında genellikle vagal blok gelişir. Bu özellik panküronyumda en belirgin olmak üzere görülürken, roküronyum ve veküronyum için klinik olarak ihmal edilebilir düzeydedir. Benzilzokuinolinlerde histamin salınımı görülürken, steroid yapılı bileşiklerde bu etki nadirdir.¹⁹

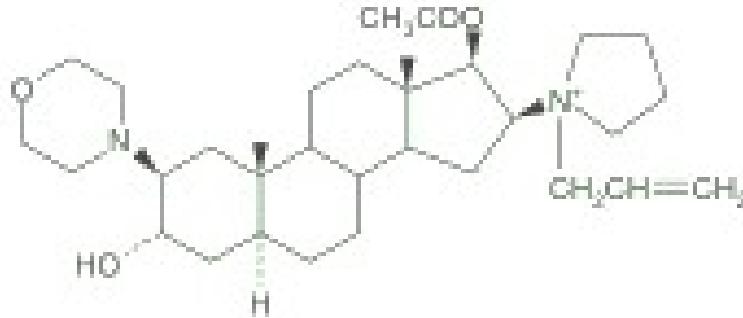
Atraküryum aşırı derecede metabolize olduğundan farmakokinetikleri böbrek ve karaciğer fonksiyonundan bağımsızdır. Metabolizmasından ester hidrolizi ve Hoffman eliminasyonu sorumludur. Yan etkileri arasında hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm, lodanozin toksisitesi ve nadiren anafilaktik reaksiyonlar vardır.¹⁸

Sisatraküryumun özellikleri atraküryuma benzer fakat klinik doz aralığında histamin salınımı görülmez. Atraküryumdan 4 kat daha potenttir. Hemodinamik olarak stabil, birikmeyen ve yoğun bakımda infüzyon için uygun bir ajandır.^{18,28}

Panküronyum aminosteroid yapısında olup histamin salınımına neden olmaz. Noradrenalin geri alınımı bloke ederek vagolitik aktiviteyi artırır. Taşikardi ve hipertansiyon yapmaya eğilimlidir. Trisiklik antidepresanlar ve halotan ile kombinasyonlarının aritmojenik etkili olduğu bildirilmiştir.^{18,28}

Veküronyumun etki süresi panküronyumdan daha kısadır. Spontan deasetilazasyon ve hepatik metabolizma ile elimine edilir. Hepatik yetmezlik klinik etkisini uzatabilir. 3 adet kuvvetli metaboliti bulunur. 3-OH metaboliti nöromusküler potensinin %50'sinden sorumludur. Veküronyum kas gevşeticiler arasında hemodinamik stabilite açısından altın standart ilaçtır.²⁸

Roküronyum, veküronyumun bir analogu olup hızlı başlayan etki oluşturmak üzere tasarlanmıştır. Hiç metabolize olmaz ve esas olarak karaciğerden, bir miktar da böbreklerden atılır. Aktif metaboliti olmadığından uzun süreli infüzyon gereken hastalarda daha iyi bir seçenek olabilir. Yüksek dozlarda bile bloğun başlama süresi süksinilkolinden daha yavaştır. Roküronyum ayrıca hafif vagolitik etkiye sahiptir.^{18,28}



Şekil 2.1. Roküronyum

Nöromusküler bloke edici ajanlar genel anesteziye ek olarak iskelet kas gevşekliği ve paralizi, endotrakel entübasyonu kolaylaştırmak ve cerrahi koşulları iyileştirmek için kullanılmaktadır. Cerrahinin tamamlanmasından

sonra spontan solunumun tekrar sağlanabilmesi için etkisinin geri çevrilmesi gerekmektedir.⁴⁴

2.2.3. öromusküler Bloğun Geri Çevrilmesi

Nöromusküler bloğun tam olarak, hızlı ve güvenilir şekilde geri çevrilmesi hasta güvenliği ve konforu açısından oldukça önemlidir. Orta seviyede bir rezidüel nöromusküler blokajın bile solunum fonksiyonunu önemli ölçülerde bozduğu, aspirasyon ve havayolu obstrüksiyonu riskini arttırdığı ve hastaların kötü derlenme tecrübesi yaşamasına neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Bu nedenle kas gevşeticilerin uygulandığı her hastada uygun farmakolojik antagonizma önerilmektedir. Antikolinesterazlar olarak da adlandırılan kolinesteraz inhibitörleri klinikte esas olarak nondepolarizan kas blokajını geri döndürmek için kullanılırlar.⁴³

Nöromusküler blokaj geri çevrilirken temel amaç muskarinik yan etkilerin en aza indirilmesi, nikotinic iletimin maksimal düzeye çıkarılmasıdır. Kolinesteraz inhibitörlerinin muskarinik yan etkileri arasında bradikardiler, bronkospazm, bronşial sekresyonların artması, intestinal spazm, tükürük salgısının artması, mesane tonusunun artması ve miyozis yer alır. Normal nöromusküler iletim, asetilkolinin motor son plaktaki nikotinic kolinerjik reseptörlere bağlanmasına bağlıdır. Nondepolarizan kas gevşeticiler etkilerini bu bağlanma bölgelerinde asetilkolinle yarışarak oluşturur ve böylece nöromusküler iletimi bloke ederler. Bloğun tersine dönüşü nondepolarizan gevşeticilerin kademeli difüzyonu, redistribüsyonu, metabolizması, vücuttan atılımı veya spesifik bir geri döndürücü ajanın uygulanmasına bağlıdır. Kolinesteraz inhibitörleri, nondepolarizan ajanlarla yarışan asetilkolin miktarını dolaylı olarak arttırarak nöromusküler iletimi yeniden başlatırlar. Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinesteraz enzimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak enzimi inaktive ederler. Kolinesteraz inhibitörlerinin özel bir sınıfı olan organofosfatlar iste enzimle geri dönüşümsüz bağlar oluşturur.¹⁸

Neostigmin, pridostigmin, edrofonyum ve fizostigmin klinikte kullanılan kolinesteraz inhibitörleridir.

Neostigmin, anestezi pratiğinde rutin olarak nöromusküler bloğu geri döndürmede kullanılan bir antikolinesterazdır. Muskarinik yan etkileri bir antikolinerjik ajanın (glikopirolat, atropin) eş zamanlı olarak ya da önceden uygulanmasıyla azaltılabilir. Neostigmin, ayrıca myastenia gravis, mesane atonisi ve paralitik ileus tedavisinde de kullanılır. Pridostigmin neostigminin %20'si kadar potenttir. Etkisi neostigminden daha geç başlar ve biraz daha uzun sürer. Fizostigmin, yağda çözünür yapısı nedeniyle piyasada bulunan kolinesteraz inhibitörleri arasında kan beyin bariyerini kolayca geçen tek kolinesteraz inhibitörüdür. Yine bu özellikleri nedeniyle nondepolarizan bloğu tersine döndürmede yararlılığı kısıtlıdır. Atropin veya skopolaminin neden olduğu santral antikolinerjik toksisitenin tedavisinde etkilidir. Edrofonyum neostigmine benzer etkilidir. Kolinesteraz inhibitörleri arasında etkisi en hızlı başlayan ve en kısa süreli olanıdır. Derin nöromusküler bloğun tersine çevrilmesinde neostigmin kadar etkili olmayabilir.^{18,28}

Tablo 2.3. Kolinesteraz İnhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri	Dozu (mg/kg)	Önerilen Antikolinerjik İlaç
Neostigmin	0.04-0.08	Glikopirolat
Pridostigmin	0.1-0.25	Glikopirolat
Edrofonyum	0.5-1	Atropin
Fizostigmin	0.01-0.03	Genellikle gerekli değil

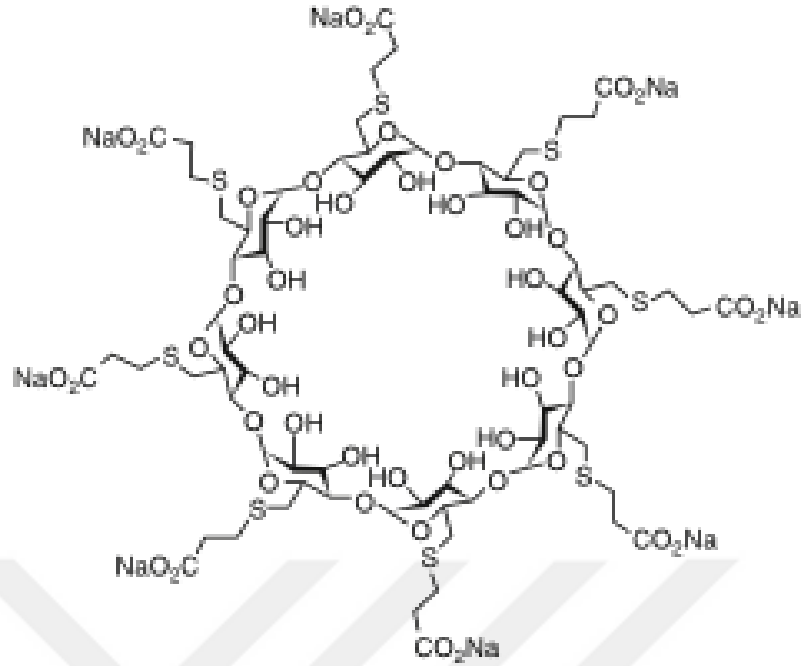
Nöromusküler blokajdan derlenme antagonizma anında bloğun derinliği, kullanılan gevşeticinin yarılanma ömrü ve nöromusküler bloğu etkileyen bazı ilaçlar (volatil anestezipler, bazı antibiyotikler, dantrolen, verapamil, furosemid, lidokain) ve elektrolit bozuklukları gibi diğer faktörlerden etkilenir.¹⁸

Kolinesteraz inhibitörlerin yanında iki yeni ilaç (sugammadeks ve L-sistein) nondepolarizan kas gevşeticilerin selektif antagonisti olarak hareket ederler. Sugammadeks aminosteroid kökenli nöromusküler blokajı tersine çevirebilirken, L-sisteinin gantakuryum ve diğer fumaratların nöromusküler bloke edici etkilerini tersine çevirdiği gösterilmiştir.¹⁹

2.3. SUGAMMADEKS

Yakın zamana kadar nondepolarizan blokörlerin etkisi yalnızca kolinesteraz inhibitörleri ile geri çevrilebilmekteydi. 2008 yılında sugammadeksin kullanımının onaylanması ile nöromusküler blokajın geri çevrilmesinde ve rezidüel paralizin önlenmesinde yeni bir yaklaşım ortaya çıkmıştır.³⁵ Yapılan çalışmalarda nöromusküler blokör ajan kullanılan hastaların %50'sinde, neostigmin kullanımına rağmen rezidüel nöromusküler blokaj görülebileceği bildirilmiştir.^{40,55} Bu nedenle yüksek oranlarda postoperatif rekürarizasyon gözlenen kolinesteraz inhibitörleri yerine nöromusküler bloğun daha hızlı ve etkin geri çevrilmesine³⁶ olanak veren sugammadeksin kullanımı giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Sugammadeks modifiye bir γ -siklodekstrin olup spesifik olarak roküronyumu enkapsüle etme amacıyla tasarlanmıştır. Aynı zamanda veküronyum gibi benzer aminosteroid yapıda nöromusküler bloke edici ajanlara da etki etmektedir.¹⁹



Şekil 2.2. γ –siklodekstrin yapısı

2.3.1. ammadeks Etki Mekanizması

Sugammadexin etki mekanizması asetilkolinesteraz inhibitörlerinden tamamen farklıdır. Sugammadex uygulandığında, plazmadaki serbest roküronyum molekülleri neredeyse anında sugammadex molekülleri tarafından bağlanır ve plazmadaki serbest roküronyum konsantrasyonu hızla azalır.¹⁴ Bu durum doku ve plazmadaki roküronyum arasında bir gradiyent oluşturur; roküronyum molekülleri dokudan çıkarak plazmaya gelir ve plazmada serbest sugammadex molekülleri ile enkapsüle olur. Sugammadex uygulamasını takiben plazmada serbest roküronyum konsantrasyonu hızla düşerken, total roküronyum plazma konsantrasyonu (serbest ve sugammadexe bağlı) hızla artar.³⁶ Daha sonra bu kompleks glomerüller tarafından filtre edilerek böbrek yoluyla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 100 dk'dır. Uygulanan dozun %80'i 24 saat içinde idrarla atılır.¹⁹ Sugammadexin kolinerjik ileti üzerine direkt etkisi yoktur. Selektif kas gevşetici bağlayıcı ilaç olarak kabul edilir.³⁵

Erişkin hastalarda train-of-four (TOF) monitörizasyonunda T2'nin tekrar görülmesinden sonra uygulanan sugammadexin 0.6 mg/kg roküronyuma bağlı nöromusküler bloğu doz bağımlı şekilde geri çevirdiği belirlenmiştir. 2 mg/kg ve üzeri sugammadex dozları herhangi bir rekürarizasyon belirtisi olmadan 3 dakika içinde geri dönüş sağlar.³⁷

Nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde neostigmin ile karşılaştırıldığında TOF 0.9 oranının sugammadex ile yaklaşık 2 dakikada, neostigmin ile ise 17 dakikada elde edildiği bulunmuştur.³⁸

Derin nöromusküler blok (post-tetanik sayı:1-2) da sugammadex ile hızla ve güvenle geri çevrilebilir. 4 veya 8 mg/kg sugammadex dozu ile 0.9'luk TOF oranına sırasıyla 3.3 dk ile 1.5 dk'da ulaşılabilir.³⁹

Derin bloğun çok hızlı bir şekilde geri çevrilmesinin gerektiği (trakeal entübasyonun başarısız olması) durumlarda 1.2 mg/kg roküronyum uygulanmasından 3 dk. sonra 16 mg/kg sugammadex uygulanması 3 dk'dan kısa bir sürede bloğun tamamen geri çevrilmesini sağlar.^{35,53}

Sugammadex kolinesteraz inhibitörü olarak etki etmediğinden antikolinerjik yan etkileri bulunmamaktadır. Faz 2 ve 3 çalışmalarında görülen çoğu yan etki spesifik olmayıp hipotansiyon, öksürük, ağız kuruluğu ve bulantıyı içerir. Hipersensitivite ve alerjik reaksiyonlara neden olabileceği düşünüldüğünden sugammadex halen Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (US FDA) tarafından onaylanmamıştır.¹⁸

Sugammadex'in kardiyovasküler ve solunumsal hastalığı olan hastalarda herhangi bir etkisi gösterilmemekle birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.^{45,46,47} Obez hastalarda ideal vücut ağırlığına göre 4 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir.⁴⁸

2.3.2. Sugammadeks İlaç Etkileşimi

Sugammadeks aminosteroid yapıda nöromusküler blokör ajanlara karşı yüksek selektivite göstermektedir ve diğer ilaçlarla etkileşimi minimal düzeydedir. Bu selektivitesi iç kavitesinin boyutuna ve hidrofobik steroid yapıda iskeleti yapısal olarak tamamlamasına bağlıdır. Kortizon, hidrokortizon, aldosteron gibi steroidlere afinitesi roküronyumla kıyaslandığında 120 kat daha azdır. Atropin, verapamil ve ketamine afinitesi roküronyuma oranla 400-700 kat daha azdır. Çalışılan birçok molekül arasında sadece toremifen, fusidik asit ve flukloksasillin sugammadeksi roküronyum veya veküronyumdan ayıran moleküller olarak bulunmuştur⁽³¹⁾. Fakat bazı klinik gözlemlerde yüksek doz deksametazon uygulamasından hemen sonra sugammadeks verilen hastalarda geri çevrilme süresinin uzadığı gözlemlenmiştir. Yapılan bir in-vitro çalışmada fonksiyonel olarak inerve edilen insan kas hücrelerinde yüksek deksametazon konsantrasyonlarının sugammadeks etkinliğini azalttığı bulunmuştur.¹⁵

2.4. MUSKÜLER MONİTÖRİZASYON

Kullanılan kas gevşeticilerin sinir kas kavşagında oluşturdukları etkilerin objektif değerlendirilmesi anestezi sırasında ve sonrasında rezidüel nöromusküler blokaja bağlı problemleri azaltmaktadır. Cerrahi sonunda kas gevşekliğinin geri döndürülmesi, postoperatif rezidüel blok ihtimalinin ortadan kaldırılması iyi bir sinir kas kavşagı monitörizasyonu ile sağlanır.

Nöromusküler bloğun seviyesi, bir periferik sinirin uyarılması sonrasında oluşan yanıtlar öznel ya da nesnel testler ile değerlendirilmektedir.^{18,31} Nöromusküler monitörizasyon, bir periferik sinir stimülatörü yardımıyla ulnar sinir trasesine yerleştirilen jelli elektrodlar aracılığıyla, yüzeyel sinire bir elektriksel uyarı verilmesi ve bunun adductor pollicis kasında yarattığı kontraksiyonun değerlendirilmesi ile yapılır. Bu sinirin stimülasyonu ile görsel, dokunsal, mekanomyografik cevaplar tespit

edilebilir. Diğer kullanılan sinirler ise posterior tibial, peronealis communis ve fasial sinirdir.³⁴

Akseleromyografi (AMG), hedef organa verilen uyarıyla oluşan ivmeyi ölçer.³⁴

Sinir kas kavşağı monitörizasyonunda kullanılan uyarı tipleri tekli uyarı (single twitch-ST), çift patlamalı uyarı (double burst stimulation-DBS), post tetanik sayım (posttetanic twitch count-PTC) ve dörtlü uyarı (train of four-TOF)'dır.

2.4.1. Tekli Uyarı (Single Twitch-ST)

Kas gevşetici uygulamasından önce bir sinire supramaksimal bir uyarı verilirse belli bir değerde kas cevabı (sarsı) elde edilir. Reseptörlerin %75'i bloke edildiğinde sarsılar zayıflamaya başlar ve %100 blok elde edildiğinde hiç cevap alınmaz.³³

2.4.2. Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation-DBS)

Bu teknikte sinire birbirlerini 750 msn. ile takip eden 2 adet 50 Hz tetanik uyarı verilir. Bu uyarıya normal şartlarda amplitütleri birbirine eşit iki kasılma ile cevap alınır. Kısmi paralizde ikinci cevapta azalma yani sönme ortaya çıkar. Çift patlamalı stimülasyon derlenme sırasında ya da cerrahiden hemen sonra küçük miktarlarda rezidüel bloğun tespitinde kullanılır.³⁴

2.4.3. Posttetanik Sayım (Posttetanic Twitch Count-PTC)

Nondepolarizan blok, ST ve TOF ile ölçüm yapmaya imkan vermeyecek kadar derinleştiğinde posttetanik sayım yapılır. PTC = 2 olması

yaklaşık 20-30 dk. kadar derin bloğun dönmeyeceğine (TOF ölçülemeyeceğine) işaret eder.³⁴

2.4.4. Dörtlü Uyarı (Train of Four-TOF)

Nondepolarizan kas gevşetici varlığında kasın verdiği yanıt amplitüdünü giderek azalmaktadır ve “sönme” olarak ifade edilir. Bu azalmanın derecesi nondepolarizan kas gevşeticinin miktarı ile doğru orantılıdır. Buna göre 4. uyarının (T4) amplitüdü nü n 1. uyarıya (T1) oranı nondepolarizan bloğun derecesine göstermektedir. Bu oran T4/T1 oranı (TOFr) olarak ifade edilmektedir. %70-75 doygunlukta nondepolarizan blokta reseptörlerin tutulması ile T4 cevabı sönmeye başlar. Reseptörlerin %80'i bloke olduğunda T4 yanıtı kaybolmuşdurumdadır. %85-90'u bloke olduğunda T3 ve T2 yanıtı kaybolmuştur. Reseptörlerin tama yakın bloke olması durumunda T1 yanıtı kaybolur.³³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.03.2016 tarih, KA-16004 sayılı onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA

Çalışmaya Nisan 2016 – Haziran 2016 dönemi içinde Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri ameliyathanesinde genel anestezi altında tiroid, meme ve basit intrabdominal (inguinal herni, appendektomi) cerrahi prosedürler uygulanan hastalar (>18 y, ASA (American Society of Anesthesiologists) 1-3) dahil edilmiştir.

Preoperatif dönemde hastalara, operasyon sırasında rutin olarak monitörize edilen verilerinin çalışma amaçlı kaydedileceği ve elde edilen verilerin yalnızca bilimsel amaçlı kullanılacağı anlatılıp, çalışma hakkında bilgi verilip, ayrıntılı onam alınmıştır.

- Roküronyum, veküronyum allerjisi olan;
- Gullian-Barre Sendromu, Myastenia Gravis, Duchenne Musküler Distrofisi olan;
- Antikonvülzan ilaç kullanan ve nöromusküler blokör ajanlar ile etkileşimi bilinen ilaç kullanan;
- Serum kreatinin seviyesi > 1,5 mg/dl olan;
- ALT (Alanin transaminaz) ve AST (Aspartat transaminaz) > 45 IU olan;
- Vücut-kitle indeksi <18.5, >30 kg/m² olan;

- Preoperatif kronik kortikosteroid kullanan
- Diyabetes Mellitus (+)

olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Rutin olarak tüm hastalara, preoperatif hazırlık sırasında elektrokardiyografi (EKG), SpO2 (periferik oksijen satürasyonu yüzdesi) ve non-invaziv kan basıncı monitörizasyonu uygulanmıştır. Sorumlu anesteziistin uygun gördüğü hastalarda, invaziv arteriyel kan basıncı, BIS (Bispektral İndeks), vücut sıcaklığı gibi değerler ek olarak monitörize edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ulnar sinir trasesi üzerinden TOF monitörizasyonu yapılmıştır.

Anestezi indüksiyonu standart olarak propofol (3 mg/kg IV) ile yapılmıştır. İndüksiyon sonrası bazal TOF değeri elde edildikten sonra tüm hastalara nondepolarizan kas gevşetici olarak roküronyum (0.6 mg/kg IV) ve analjezi sağlamak amacıyla fentanil (2 mcg/kg IV) uygulanmıştır. Tiroidektomi cerrahisi uygulanacak hastalara ek olarak 2 mg/kg dozunda metilprednizolon yapılmıştır.

Nöromusküler monitörizasyonda TOFc:0 olarak görüldükten sonra endotrakeal entübasyon yapılmıştır. Kas gevşetici ilaç uygulama zamanı ve TOFc:0 değerinin görülmesine kadar geçen süre kaydedilmiştir.

Anestezi idamesi oksijen (%50), hava (%50) ile birlikte sevofluran (MAC değeri 1 - 1.5 olacak şekilde) ile sağlanmıştır. Tüm hastalara cerrahi boyunca 0.01-0.05 mcg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet), eşlik eden sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ASA skoru, cerrahi tipi, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri kaydedilmiştir.

Tüm hastalara antiemetik olarak 0.15 mg/kg ondansetron ve postoperatif analjeziyi sağlamak amacıyla 15 mg/kg parasetamol (maksimum 1gr) ve diklofenak 75 mg IM uygulanmıştır.

Cerrahi bitiminden sonra tüm anestezi ajanları kesilerek standart olarak 4 mg/kg dozunda sugammadex uygulanmış ve orofaringeal sekresyonların aspire edilmesi, yutkunma refleksinin varlığı, kolların bilinçli hareketleri, 5 saniye baş kaldırma testinden sonra; arteriyel kan basıncı ve kalp hızındaki değişim giriş değerlerine göre %20'lik değerlerde hastalar ekstübe edilmiştir.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ

Tüm hastalarda;

- Nöromusküler blokör ajan yapılan zaman
- Nöromusküler blokör ajan yapılan zaman ve TOF oranı 0.7 ve 0.9 olana kadar geçen süreler
- T1, T2, T3 ve T4 kas yanıtlarının yeniden alındığı zamanlar
- İntraoperatif dönemde uygulanan rokuronyum ek dozları ve zamanları
- Anestezi süresi (indüksiyon – anestezi ajanlarının sonlandırılması)
- Cerrahi süresi (ilk insizyon – son sütür)
- Uyanma süresi (anestezi ajan sonlandırma – spontan göz açma)
- Ekstübasyon süresi (anestezi ajan sonlandırma – ekstübasyon)
- Sugammadex uygulanmasından ekstübasyona kadar geçen süre kaydedilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler uygulanmadan önce, nicel değişkenler için gruplara ilişkin normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t-testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler için çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası dağılım aralığı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için yanılma düzeyi (p) 0.05 olarak belirlenmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 20 istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Çalışmaya 71 hasta dahil edilmiştir. Preoperatif olarak tek doz kortikosteroid uygulanan hastalar Grup M (n=34), preoperatif tek doz kortikosteroid uygulanmamış hastalar Grup C (n=37) olarak ayrılmıştır.

Hastaların demografik verileri incelendiğinde; Grup M'de yer alan hastaların yaş ortalamaları $44,47\pm14,57$, vücut ağırlığı ortalamaları $71,71\pm13,36$ kg, cinsiyet dağılımları (K/E) (25/9), Grup C'de yer alan hastaların yaş ortalamaları $47,86\pm13,41$, vücut ağırlığı ortalamaları $74,89\pm13,14$ kg, cinsiyet dağılımlarının (K/E) (24/13) şeklinde olduğu gözlenmiştir. Grup M'de ASA I grubunda 21 hasta bulunurken Grup C'de 26 hasta bulunmaktaydı. Grup M'de ASA II grubunda 13 hasta bulunurken, Grup C'de 11 hasta bulunmaktaydı.

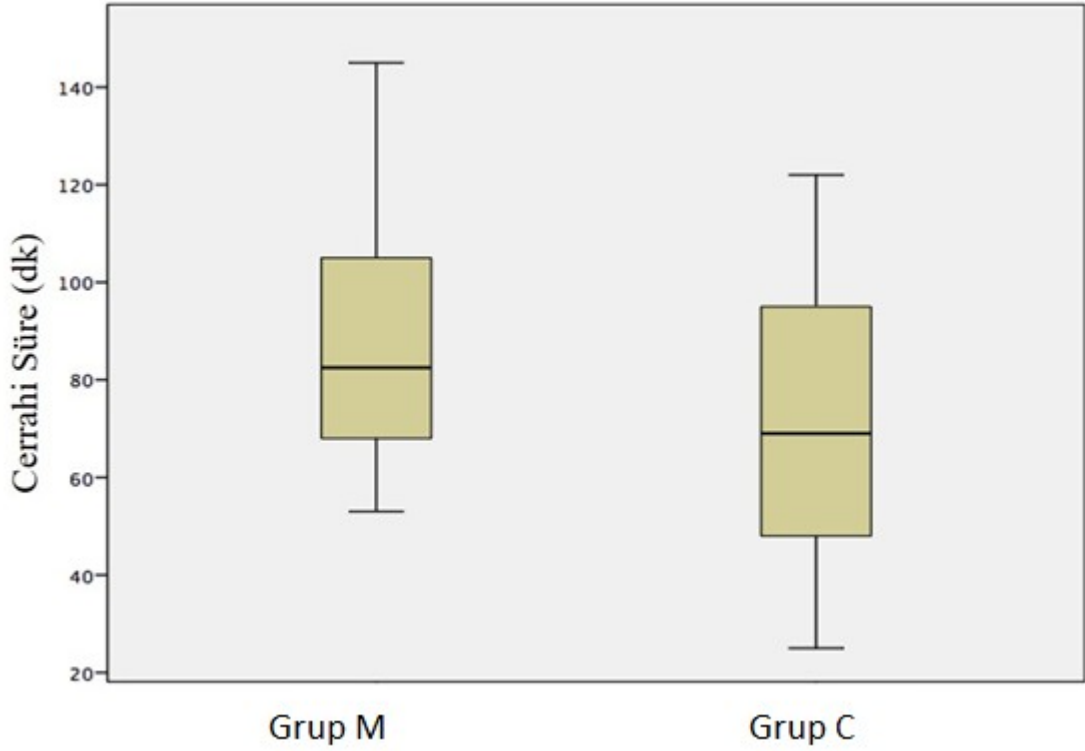
İki grup arasında yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet ve ASA skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri (Ort \pm SS).

	Grup M(n=34)	Grup C(n=37)	p değeri
Yaş (yıl)	$44,47\pm14,57$	$47,86\pm13,41$	0,360
Cinsiyet (K/E)	25/9	24/13	0,386
Vücut Ağırlığı (kg)	$71,71\pm13,36$	$74,89\pm13,14$	0,313
ASA I / ASA II	21/13	26/11	0,675
Cerrahi Süre (dk)	$87,68\pm24,44$	$69,86\pm28,71$	0,007
Anestezi Süre (dk)	$106,80\pm23,39$	$86,54\pm28,90$	0,006

Klinik veriler incelendiğinde ise, Grup M'de yer alan hastaların cerrahi süresi $87,68 \pm 24,44$ dk (min:53 dk, maks:166 dk), anestezi süresi $106,80 \pm 23,39$ (min: 60 dk, maks:152 dk) iken, Grup C'de yer alan hastaların cerrahi süresi $69,86 \pm 28,71$ dk (min:25 dk, maks:122 dk), anestezi süresi $86,54 \pm 28,90$ (min:44 dk, maks: 142 dk) dir (Şekil 4.1).

Cerrahi ve anestezi süreleri her iki grupta student T test ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,007$) ($p=0,006$).



Şekil 4.1. Metilprednizolon Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplarda Cerrahi Süre (dk)

Her iki grupta nöromusküler blokör ajan uygulanması sonrası TOFc:0 (t0) görülme zamanları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. ($p:0.165$) Grup M için bakılan t0 görülme zamanı

ortalama 2.7 dk (min:0.5 dk, maks:4.6 dk), grup C için t₀ görülme zamanı ortalama 3.162 dk (min: 2 dk, maks:6 dk) olarak ölçülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. t₀ Görülme Süresi (dk)

	Grup M	Grup C	p değeri
T ₀ (dk)	2,7±0,873	3,162±1,093	0,165

Her iki grupta sugammadeks uygulanması sırasında bakılan TOF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.033). Sugammadeks uygulaması sırasında Grup M için TOF değeri ortalama 64,49±25,132, Grup C için 49,95±31,028 olarak bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Sugammadeks Uygulaması Sırasında Ölçülen TOF Değerleri (%) (Ort±SS).

	Grup M	Grup C	p değeri
TOF %	64,49±25,132	49,95±31,028	0,033

Her iki grupta anestezi ajan uygulamasının sonlandırılması ve ekstübasyon arasında geçen süreler (Eks. Süresi) karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,958). Bu değer Grup M için 5,003±3,026 dk (min:1 dk, maks:13dk) iken, Grup C için 4.639±2,099 dk (min:2 dk, maks:10dk) olarak bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Anestezik Ajan Uygulamasının Sonlandırılması Ve Ekstübasyon Arasında Geçen Süreler (Ort±SS).

	Grup M	Grup C	p değeri
Eks. Süresi	5,003±3,026	4.639±2,099	0,958

Sugammadeks uygulanması sonrası ekstübasyon süreleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (p=0,017). Bu değer Grup M için 5.561±4,065 dk (min:1 dk, maks:17 dk) iken, Grup C için 3.364±2,194 dk (min:1 dk, maks:11dk) olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Sugammadeks Uygulanması Sonrası Ekstübasyon Süreleri (Ort±SS).

	Grup M	Grup C	p değeri
Sug-eks süresi	5.561±4,065	3.364±2,194	0,017

Cerrahi sürelerin gruplar arasında anlamlı fark göstermesi ve metilprednizolon uygulanan grupta cerrahi süreninin daha uzun olması nedeniyle regresyon analizi ile değerlendirilme yapıldığında, metilprednizolon uygulamasının, “sugammadeks-ekstübasyon süresi”ni, cerrahi süreden bağımsız olarak etkilediği gösterildi (p=0.011).

Anestezik ajan uygulamasının sonlandırılması sonrası uyanma süreleri (spontan göz açma) Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0,355). Bu değer

Grup M için 8,214±4,950 dk (min:2 dk, maks:20 dk), Grup C için 7,027±3,523 dk (min:2 dk, maks:20 dk) dır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Anestezik Ajan Sonlandırılması Sonrası Uyanma Süreleri (Ort±SS).

	Grup M	Grup C	p değeri
Uyanma süresi (dk)	8,214±4,950	7,027±3,523	0,355

Ek doz kas gevşetici uygulamalarına bakıldığında her iki grupta birer hastaya tek doz ek kas gevşetici uygulaması yapıldığı görülmüştür.

Çalışmanın güç analiz sonucu Power (1-β err prob) = **0,869** olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada indüksiyon sonrası tek doz metilprednizolon uygulamasının sugammadexin nöromusküler blokajı geri çevirmesine etkisi değerlendirilmiş ve indüksiyon sonrası uygulanan 2 mg/kg metilprednizolonun sugammadex uygulanması sonrası ekstübasyon süresini (TOF >0,9) uzattığı gözlenmiştir.

Genel anestezi uygulanan birçok hasta kortikosteroidlerle tedavi edilen ek hastalıklara sahiptir. Hali hazırda steroid tedavisi alan hastalarda cerrahi stres kaynaklı intraoperatif adrenal yetmezlik gelişme riski bulunmaktadır. Bu durumdan kaçınmak için hastalara intraoperatif kortikosteroid tedavisi uygulanması gereklidir.¹⁶ Kliniğimizde ayrıca tiroidektomi, tonsillektomi, vokal kord cerrahisi gibi havayolunu ilgilendiren cerrahilerde ekstübasyon sonrası laringeal ödemi azaltmak,⁵² genel anesteziye bağlı postoperatif bulantı ve kusma (POBK)'yı önlemek, postoperatif ağrıyı azaltmak ve tiroidektomi sonrası ses fonksiyonunu iyileştirmek²³ amacıyla indüksiyon sonrası metilprednizolon (2 mg/kg IV) uygulaması yapılmaktadır.

Sugammadex inert yapısı nedeniyle direkt ilaç etkileşimlerinin nadir görüldüğü bir moleküldür. Zhang ve ark.ın in-vitro çalışmalarında izotermal titrasyon kalorimetresi ile 40'tan fazla lipofilik, steroid ve non-steroid ilacın sugammadex ile etkileşme potansiyeli olduğu gösterilmekle birlikte bu etkileşimlerin aminosteroid yapıda nöromusküler blokör ajanlar ile olandan 120-700 kat daha az olduğu bulunmuştur.¹³ Zwiers ve arkadaşları; anestezi sırasında ya da anesteziden kısa süre sonra kullanılan antidepresanlar, kardiyovasküler ilaçlar, steroidal reseptörler üzerinden etki eden hidrokortizon, prednizolon, deksametazon ve selektif östrojen modülatörü olan toremifeni de içeren bir takım ilaçların sugammadexi bağlanma yerinden ayırma açısından etkileşimini araştırmışlardır. Bu çalışmada deksametazonun diğer kortikosteroid ilaçlara göre en düşük etkileşim oranı sabitine sahip olduğu rapor edilmiştir.⁴¹ Bunun aksine Rezonja ve ark.ın in

vitro çalışmalarında fonksiyonel olarak innerve edilen insan kas hücrelerinde deksametazon ve sugammadeks arasında kimyasal bir etkileşim olabileceği ilk defa gösterilmiştir.⁴²

Yüksek doz deksametazon (0.3 mg/kg) uygulanan hastalarda roküronyumun sugammadeks ile geri çevrilme süresinin uzadığını klinik olarak gözlemleyen Rezonja ve ark. fonksiyonel olarak innerve edilen insan kas hücrelerinin in-vitro deneysel modelinde yüksek konsantrasyonlarda deksametazonun sugammadeksin roküronyuma bağlı nöromusküler bloğu geri çevirmedeki etkinliğini azalttığını ve bunun doz bağımlı bir şekilde gerçekleştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada deksametazonun nanomolar dozlarda sugammadeks etkinliğini azaltmadığı fakat mikromolar deksametazon konsantrasyonlarının sugammadeks etkisini belirgin olarak baskıladığı rapor edilmiştir.¹⁵ Bu durumun intraoperatif yüksek doz steroid uygulanan veya preoperatif uzun süre kortikosteroid tedavisi almış hastalarda klinik olarak anlamlı olabileceği düşünülmüştür.

Rezonja ve ark.ın in vitro çalışmalarında elde ettikleri bulgulardan sonra abdominal ve ürolojik cerrahi uygulanan hastalarda deksametazonun sugammadeks etkinliğine etkisini araştırdıkları klinik çalışmalarında, sugammadeks uygulamasından nöromusküler bloğun geri dönüşüne (TOF > 0.9) kadar olan sürenin IV deksametazon (0.15 mg/kg) uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur.⁴⁹ Benzer şekilde Buonanno ve ark.ın retrospektif olarak incelediği 45 hastalık bir grupta indüksiyondan sonra veya sugammadeks enjeksiyonundan hemen sonra uygulanan IV deksametazonun (8 mg) roküronyum ilişkili orta düzey nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde etkili olmadığı bulunmuştur.⁵⁰ Bir başka çalışmaya baktığımızda Güleç ve arkadaşlarının adenotonsillektomi yapılan çocuklarda yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada 0.5 mg/kg dozunda IV deksametazon uygulanan hastalar ile deksametazon uygulanmayan hastalar arasında ekstübasyon ve uyanma süreleri ile ilgili anlamlı fark bulunmadığı raporlanmıştır.⁵¹ Bu çalışmaların in vitro çalışmadaki bulguları desteklememesinin sebebi yüksek deksametazon

konsantrasyonlarına ulaşılamaması ve farmakokinetik etkiler nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Deksametazon ve roküronyum yapısal olarak aynı siklopentafenantren halka yapısını içermektedir.⁵⁰ Metilprednisolon da aynı siklopentafenantren halka yapısını içermektedir. Klinik uygulamamızda tiroidektomi cerrahilerinde etkisinin kısa sürede başlaması nedeniyle indüksiyon sonrası rutin olarak kullandığımız metilprednizolonun roküronyum ilişkili nöromusküler bloğun sugammadeks ile geri çevrilmesine olan etkilerini araştırdık.

Biz çalışmamızda deksametazonla yapılan çalışmaların aksine Grup M'de sugammadeks uygulanması sonrası ekstübasyon süresinin (TOF > 0.9) anlamlı olarak uzun olduğunu gördük. Bununla birlikte çalışmamız randomize kontrollü bir çalışma olmadığından grupların cerrahi süreleri açısından farklılık gösterdiği görüldü. Metilprednizolon uygulanan grupta cerrahi süresinin daha uzun olması nedeniyle regresyon analizi ile değerlendirilme yapıldığında, metilprednizolon uygulamasının, "sugammadeks-ekstübasyon süresi"ni, cerrahi süreden bağımsız olarak etkilediği gösterildi. Çalışmamızda sugammadeks uygulaması sırasında TOF değerlerinin grup M'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Daha uzun süre cerrahiye rağmen ek doz kas gevşetici yapılmamıştır). Grup M'de sugammadeks uygulaması sırasında TOF değerlerinin daha yüksek olmasına rağmen "sugammadeks-ekstübasyon süresi"nin daha uzun olması metilprednizolon uygulamasıyla ilişkilendirilmiştir.

Bu noktada çalışmamızın kısıtlılıklarından bahsetmek gerekirse; çalışma dizaynımızın gözlemsel nitelikte olması ve bu nedenle grupların randomize edilememesi sayılabilir. Aynı zamanda standart uygulamalar karşılaştırıldığı için metilprednizolon uygulamasının farklı dozları da karşılaştırılamamıştır. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı da indüksiyonda tek doz metilprednizolon uygulanan hastalara sugammadeks uygulandığı sırada metilprednizolonun plazma konsantrasyonlarının ne düzeyde olduğunun bilinmiyor olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tek doz metilprednizolon uygulanan hastalarda sugammadeks etkinliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada metilprednizolon uygulanan grupta “sugammadeks-ekstübasyon süresi”nin anlamlı olarak uzun olduğu bulunmuştur. Çalışmamız metilprednizolon-sugammadeks etkileşimini klinik olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Fakat gözlemsel olarak yaptığımız 71 hastanın dahil edildiği bu çalışma ile metilprednizolonun sugammadeks etkinliğini azalttığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Daha fazla hasta ile hastalar aynı derinlikte nöromusküler blok altında tutulacak şekilde ve plazma metilprednizolon konsantrasyonları ölçülerek yapılacak randomize kontrollü bir çalışmada metilprednizolon-sugammadeks klinik etkileşimi daha iyi gösterilecektir. Ayrıca yüksek doz metilprednizolon uygulanan hastalarda benzer çalışmaların yapılması metilprednizolonun doz-bağımlı etkisini değerlendirmede faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk DDexamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1761–7
2. Shaikh S, Verma H, Yadav N, Jauhari M, Bullangowda J. Applications of steroid in clinical practice: a review. *ISRN Anesthesiology*. 2012:Article ID 985495
3. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2011;115:575–88
4. Hval K, Kjetil H, Thagaard KS, Sem TK, Schlichting E, Ellen S, Raeder J, Johan R. The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. *Anesth Analg*. 2007;105:481–6
5. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000;90:186–94
6. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2013;116:58–74
7. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR. Watcha M and Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2003;97:62–71

8. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting—can it be eliminated? *JAMA* 2002; 287:1233–1236.
9. Sonner JM, Hynson JM, Clark O, et al. Nausea and vomiting following thyroid and parathyroid surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9:398–402.
10. Watcha MF. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92:931–933.
11. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91:693–700.
12. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anestesiol* 2004; 70 (5): 285–91.
13. Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal?. *Drugs Future* 2003;28:347–354.
14. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:266–270.
15. Rezonja K, Sostaric M, Vidmar G, Mars T. Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in in vitro innervated primary human muscle cells. *Anesth Analg* 2014 Apr;118 (4):755-63.
16. Katzung, G, Masters, B ve Trevor, J. *Lange Basic and Clinical Pharmacology*, 2012. s. 697-699.
17. Katzung, G, Masters, B ve Trevor, J. *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board*, 2010. s. 325-327.
18. Morgan, GE ve Mikhail, MS. *Clinical Anesthesiology*, 2013. s. 285.
19. Miller R. *Miller's Anesthesia*, 2015. s. 1195.
20. Zhang W, Zhao G, Li L, Zhao P. Prophylactic Administration of Corticosteroids for Preventing Postoperative Complications Related to Tracheal Intubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016 Apr;36 (4):255-65.

21. Coroneos CJ, Voineskos SH, Cook DJ, et al. Perioperative corticosteroids reduce short-term edema and ecchymosis in rhinoplasty: A meta-analysis. *Aesthetic Surg J* 2016;36 (2):136-146
22. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? *Endocr Rev.* 2000;21:55-89.
23. Worni M, Schudel HH, Seifert E, et al. Randomized controlled trial on single dose steroid before thyroidectomy for benign disease to improve postoperative nausea, pain and vocal function. *Ann Surg* 2008;248: 1060-1066.
24. Weren M, Demeere JL. Methylprednisolone versus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective randomized double blind placebo controlled trial. *Acta Anesthesiology Belg* 2008; 59 (1):1-5.
25. Aouad MT, Nasr VG, Khalil MB et al. A comparison between dexamethasone and methylprednisolone for vomiting prophylaxis after tonsillectomy in inpatients children: a randomized trial. *Anesthesia Analgesia* 2012; 115 (4):913-920.
26. François B, Bellissant E, Gissot V et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1083-1089.
27. Cheng KC, Chen CM, Tan CK et al. Methylprednisolone reduces the rates of postextubation stridor and reintubation associated with attenuated cytokine responses in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica* 2011; 77 (5):503-509.
28. Davies, N.J.H, Cashman, J.N. Lee's Synopsis of Anesthesia, 2008. s. 247-250
29. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD, ed. *Anaesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 481-72.

30. Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK eds. Clinical Anaesthesia. 4th edition Newyork, Lippincot Williams &Wilkins, 2001: 419-47.
31. Lien CA1, Kopman AF. Current recommendations for monitoring depth of neuromuscular blockade. Curr Opin Anaesthesiol. 2014 Dec;27 (6):616- 22.
32. Viby-Mogensen J, Claudius C. Evidence-based management of neuromuscular block. Anesth Analg. 2010 Jul;111 (1):1-2.
33. Nag K., R Singh D., N Shetti A., Kumar H., Sivashanmugam T., Parthasarathy S. <http://www.kennislink.nl/publicaties/spierverslappers-snel-en-effectief-ingepakt>. Sugammadex: A revolutionary drug in neuromuscular pharmacology. 2013; 7 (3): 302-306.
34. KECİK Y. Kas Gevçeticiler. TEMEL ANESTEZİ,1. Baskı, Güneş Tıp,Ankara:2012:131-151.
35. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Raft J. Sugammadex: clinical development and practical use. Korean J Anesthesiol 2013; 65: 495-500
36. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org25969. Anesthesiology 2003; 99: 632-637.
37. Sorgenfrei IF, Norrilt K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding safety study. Anesthesiology 2006; 104: 667-674.
38. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmin – glycopyrrolate and edrophonium – atropine. Anesth Analg 2007; 104: 569-574.
39. Groudine SB, Soto R, Lien C, et al. A randomized dose-finding, phase 2 study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of

safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007; 104: 555-562.

40. Murphy GS: Residual neuromuscular blockade: Incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:97-109.
41. Zwieters A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *Clin Drug Investig* 2011; 31:101-111.
42. Rezonja K, Lorenzon P, Mars T. Opposing effects of dexamethasone, agrin and sugammadex on functional innervation and constitutive secretion of IL-6 in in-vitro innervated primary human muscle cells. *Neurosci Lett* 2013; 549:186-190.
43. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockage with sugammadex: A randomized comparison with neostigmin. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-824.
44. Zhang B, Hepner D, Tran MH et al. Neuromuscular blockade, reversal agent use, and operating room time: retrospective analysis of US inpatient surgeries. *Current Medical Research and Opinion*, 25:4, 943-950
45. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, et al: Multicentre, parallel- group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function, *Br J Anaesth* 101:492-497, 2008.
46. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, et al: Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery, *Eur J Anaesthesiol* 26:874-884, 2009.
47. Porter MV, Paleologos MS: The use of rocuronium in a patient with cystic fibrosis and end-stage lung disease made safe by sugammadex reversal, *Anaesth Intensive Care* 39:299-302, 2011.

48. Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, et al: Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients, *Anaesthesia* 66:721-725, 2011.
49. Rezonja K, Mars T, Jerin A, et al: Dexamethasone does not diminish sugammadex reversal of neuromuscular block – clinical study in surgical patients undergoing general anesthesia. *BMC anesthesiology* 2016; 16:101.
50. Buonanno P, Laiola A, Palumbo C, et al: Dexamethasone Does Not Inhibit Sugammadex Reversal After Rocuronium-Induced Neuromuscular Block. *Anesth Analg* 2016; 122: 1826-1830.
51. Gulec E, Biricik E, Turktan M, et al: The Effect of Intravenous Dexamethasone on Sugammadex Reversal Time in Children Undergoing Adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 2016; 122:1147-1152.
52. Roberts RJ, Welch SM, Devlin JW. Corticosteroids for prevention of postextubation laryngeal edema in adults. *Ann Pharmacother.* 2008 May;42 (5):686-91.
53. Voyagis Gregory S., Kyriakos Kyriakis P. The effect of goiter on endotracheal intubation. *Anesth. Analg.* 1997;84 (3):611–612.
54. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6329.
55. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Medicis E, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot JF, Galarneau A. The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg.* 2015;121 (2):366–372.